



BuoneNotizie?
n.1/2019

Per **BuoneNotizie?** dalla Rete Oncologia,

Il fascino dell'Anatomia Patologica

“Ogni tessuto e cellula porta in sé la storia della persona alla quale appartiene”

Leonardo da Vinci fu affascinato dalla *“maravigliosa macchina umana”* e la passione per il corpo umano andava oltre le necessità artistiche di conoscere l'anatomia.

Lo scienziato Leonardo, dall'anatomia artistica corporea, dei muscoli e delle ossa, si appassionò allo studio degli organi interni. L'Anatomo-Fisiologia del '400, nelle Università italiane, ebbe impulso grazie agli studi Leonardo sui movimenti del corpo, l'apparato muscolo – scheletrico umano e poi i sensi, il sistema nervoso, circolatorio, urinario e l'apparato riproduttivo per approdare, infine, all'Anatomia Patologica, approfondendo le modificazioni prodotte nell'organismo con l'età e le cause di morte.

L'eredità lasciata da Leonardo nei suoi scritti e nei disegni, ancora adesso, è ammirata da tutti ma, l'Anatomia Patologica, ha perso la sua attrazione o mantiene il fascino della scoperta?

Lo chiediamo a due anatomo patologhe, la dott.ssa *Donata Bellis*, Dirigente Medico S.C. Anatomia Patologica - Ospedali degli Infermi, Ponderano (Biella) - ASL BI e la dott.ssa *Isabella Castellano*, Dipartimento di Scienze Mediche - Città della salute e delle Scienze.

L'anatomia patologica svolge un ruolo fondamentale per la pianificazione di eventuali terapie mediche o chirurgiche e per la diagnosi su tessuti o cellule prelevate da pazienti in cui si sospetta una malattia. Come si svolge il lavoro dell'anatomopatologo?

Bellis: Durante la giornata lavorativa il patologo identifica le malattie di cui è affetta una persona osservando cellule e tessuti biologici provenienti dal suo organo malato (è pertanto un medico che pensa e scrive le diagnosi cito-istologiche). Osserva e descrive macroscopicamente il materiale che giunge presso il Servizio di Anatomia Patologica e descrive microscopicamente le immagini osservate al microscopio ottico dopo che il tecnico ha allestito i preparati cito/istologici. Da qui il termine di Patologo. Discute con gli altri specialisti il livello di certezza della diagnosi. Nei casi complessi la sola morfologia non basta per fare la diagnosi e pertanto il patologo richiede delle altre colorazioni speciali e di immunoistochimica ai Tecnici di Laboratorio di Anatomia Patologica. Dall'analisi dei dati clinici e strumentali insieme al quadro morfologico e immunoistochimico il patologo pone la sua ipotesi diagnostica. A volte si avvale di una seconda revisione da parte di un collega o di un esperto patologo per una maggiore accuratezza diagnostica. Questo percorso diagnostico deve essere svolto con tempistiche diverse a seconda delle urgenze. Tecniche diverse

permettono di allestire in breve tempo (10-15 minuti) dei preparati citologici e istologici in sede intraoperatoria per aiutare il chirurgo ad affrontare meglio il tipo di intervento chirurgico da intraprendere. L'utilizzo di tecniche di agoaspirazione e di agobiopsie con ago tranciante permettono di raccogliere cellule e frammenti di tessuto per arrivare in 24-48 ore ad una prima diagnosi per poi affrontare un percorso diagnostico terapeutico appropriato per quel paziente. Il suo lavoro poi non si esaurisce nel fare una diagnosi ma nel seguire, nel tempo, l'evoluzione istologica della malattia e nell'approfondire anche altri aspetti di biologia molecolare e di citogenetica in collaborazione con gli specialisti della materia.

Come si vede, il riscontro autoptico, è diventato nel tempo solo una piccolissima parte dell'attività del patologo rimanendo importante per la risoluzione di quesiti medico-legali e per lo studio delle malattie professionali, soprattutto da amianto.

Tutta questa attività richiede aggiornamento continuo, confronto tra specialisti della stessa branca e di altre specializzazioni, partecipazione a progetti di ricerca, collaborazione con l'Università e le altre Istituzioni come il Dipartimento della Rete Oncologica.

Castellano: Sì, una volta identificata e classificata la malattia, forniamo alcuni parametri che servono ai clinici per avere indicazioni sulla prognosi e sulla risposta ai trattamenti, indicando loro come impostare la terapia più idonea. Per riassumere, l'anatomo-patologo ha un ruolo:

- nella diagnosi pre-operatoria, indicando su una biopsia o su un prelievo citologico se la lesione deve essere operata, trattata farmacologicamente o semplicemente monitorata nel tempo;
- nella diagnosi intra-operatoria in quanto con l'esame estemporaneo il chirurgo viene indirizzato nel come procedere durante un intervento operatorio;
- nella diagnosi post-operatoria, in quanto nel referto istologico compaiono i fattori prognostico e predittivi della lesione in studio che guidano i clinici nell'impostazione terapeutica.

Perché il ruolo dell'anatomopatologo è molto importante nelle diagnosi dei tumori?

Bellis: La diagnostica anatomo-patologica avviene in un ambito molto ampio, dovendo trattare tutte le patologie dei diversi organi e apparati sia neoplastiche che non. Una grossa parte dell'attività del patologo la occupa soprattutto la diagnostica delle malattie tumorali. Il crocevia dei Percorsi di Diagnosi e Cura dei Tumori (PDTA) è proprio l'Anatomia Patologica dove il patologo definisce il tipo istologico di neoplasia, la stadiazione, il grado di differenziazione e tutte le altre caratteristiche fondamentali per la Terapia Personalizzata. Questo ha determinato un grosso cambiamento nella refertazione diagnostica richiedendo maggiore impegno, tecnologie diverse anche di citogenetica e di biologia molecolare per la valutazione dei fattori predittivi di risposta alla terapia, prognostici e diagnostici, conoscenza di tutte le Raccomandazioni per la refertazione standardizzata delle neoplasie, secondo il College of American Pathologists. In tale ambito una refertazione codificata diventa importante per le indagini epidemiologiche, fondamentali per una migliore conoscenza delle neoplasie e delle loro evoluzioni.

Castellano: La patologia neoplastica è profondamente eterogenea, il nostro compito è quello di classificarla secondo gruppi omogenei che ne permettano il giusto inquadramento. In particolare il patologo, di fronte ad una malattia neoplastica, oltre alla diagnosi ne definisce la *prognosi* (ossia l'aggressività biologica, che inevitabilmente incide sull'aspettativa di vita del paziente) e ne stabilisce la presenza di *marcatori predittivi* (la cui espressione indica la sensibilità o resistenza a determinati trattamenti farmacologici). Ad esempio il grado istologico di un tumore è un fattore

prognostico: classificare una neoplasia di Grado 1, 2 o 3 significa dire quanto è aggressiva, quanto diversa dal tessuto normale in cui è insorta e quanto cresce rapidamente. La presenza invece di un'alterazione nell'espressione di determinate proteine, quali ad esempio l'HER2, l'EGFR, l'ALK o più recentemente il PDL-1, indica se quel tumore risponde ad un farmaco mirato.

Qual è l'aspetto più affascinante della professione dell'anatomopatologo?

Bellis: Personalmente ritengo che ciò che stimola e entusiasma del lavoro del patologo (del mio lavoro) è il continuo studio delle malattie attraverso la ricerca della conferma del sospetto diagnostico clinico nei tessuti e nelle cellule. Il passaggio cioè da una ipotesi ad una certezza. Ogni tessuto e cellula porta in sé la storia della persona alla quale appartiene. Più si riuscirà a conoscere e a identificare l'intera malattia attraverso analisi cito/istologiche di biologia molecolare e di citogenetica, più potremo identificare terapie nuove e fare salute. Con la nostra attività portiamo direttamente un grosso contributo alla diagnosi e indirettamente facciamo fare allo specialista oncologo la scelta della terapia più appropriata e al chirurgo la scelta dell'intervento più corretto.

Castellano: L'aspetto più affascinante, secondo il mio parere, è quello di essere gli unici fra i vari specialisti ad avere in mano (e non in senso figurato) la "malattia" del paziente. Siamo infatti in grado di leggere attraverso il microscopio il messaggio che le cellule ci mandano, il loro potenziale di aggressività, ma anche i loro "punti deboli" che possono essere bersaglio di terapie mirate.

Da un punto di vista umano manca la relazione con il paziente?

Bellis: Basta fare attenzione e a non scappare di fronte alle richieste di aiuto. E ce ne sono molte. Pensiamo ad esempio al momento di un riscontro autoptico. I familiari temono e vivono male il momento del riscontro essendo già colpite dal lutto. L'incontro con loro prima e dopo il riscontro diventa fondamentale per costruire rapporti di vero aiuto. Come non dimenticare il rapporto che si è creato con due poveri genitori che hanno perso durante la nascita i loro due gemelli vivendo con loro un forte momento di spiritualità durante il funerale. Oppure quante persone arrivano in Anatomia Patologica per avere spiegazioni del referto cito/istologico e avere anche consigli per dove iniziare il percorso diagnostico/terapeutico. Altre volte durante un Gruppo Interdisciplinare Cure (GIC) il patologo anche solo attraverso un disegno, per spiegare meglio quello che ha visto macroscopicamente e microscopicamente, può costruire e dare inizio ad un dialogo sul quale poi potranno lavorare gli altri specialisti.

Castellano: In realtà la relazione col paziente c'è, anche se non sempre è in prima persona. Noi siamo come dei registi: lavoriamo dietro le quinte, ma sovente siamo noi ad indirizzare e guidare l'operato dei clinici, che, di fronte al malato, sono gli attori. Il patologo infatti indica al radiologo se la lesione che vede corrisponde al suo sospetto; indica al chirurgo se la lesione è da asportare chirurgicamente e, in caso affermativo se la malattia è stata tolta in modo radicale; indica ai clinici la prognosi della lesione e la sua responsività ai trattamenti. Non importa quanto il paziente ne sia consapevole, la cosa importante è incidere in modo fondamentale sul suo percorso diagnostico e terapeutico.

Come si evolve la professione dell'anatomopatologo oggi?

Bellis: L'Anatomia Patologica ha iniziato la sua attività nei reparti di chirurgia e di medicina per poi diventare una specialità autonoma in Servizi dedicati, per un periodo, distante dal malato rimanendo sola di fronte alla malattia. Oggi, invece, si osserva una nuova apertura della figura del patologo alla persona malata e alla sua malattia, rimanendo sempre una specializzazione autonoma. Il Patologo sta recuperando la sua figura di medico all'interno di una équipe di diversi specialisti e la malattia sta ritrovando anche un nome e cognome e la persona malata nella sua interezza. Tutto questo all'interno di una nuova tecnologia che allarga la visione del patologo, attraverso anche la Digital Pathology, costruendo reti complesse tra patologi e medici di altre specializzazioni. La Biologia Molecolare e la Citogenetica allarga il modo di pensare del Patologo che diventa il "Custode" del materiale per possibili analisi complete del genoma tumorale.

Castellano: Il nostro ruolo sta cambiando nel tempo: prima ci vedeva molto al microscopio ottico a studiare la morfologia della lesione, la forma delle cellule e la loro disposizione architettonica. Oggi ci vengono richieste competenze aggiuntive: il patologo ha a disposizione nuove tecnologie che ci permettono di andare al di là della forma, analizzando le proteine, l'RNA, il DNA della lesione in studio, anche sequenziando interi pezzi del genoma. Infatti sta acquisendo sempre più importanza accanto al "carico tumorale" (ossia alla quantità di tumore presente in un individuo in termini di estensione e presenza di metastasi) anche il "tipo di carico tumorale". Sappiamo oggi che tumori molto estesi possono essere poco aggressivi e viceversa lesioni anche molto piccole sono pericolosissime per la vita dell'individuo. Il patologo quindi, seppur medico, ha dovuto e dovrà acquisire competenze di biologia molecolare, con il compito di tradurre questo messaggio ai colleghi clinici, conoscendone la loro implicazione. La nostra specialità ci vede quindi sempre più a contatto con la biologia molecolare da un lato e sempre più a contatto con i clinici dall'altro. Non possiamo infatti non conoscere la ripercussione clinica della nostra diagnosi: dobbiamo essere consapevoli che ogni parola scritta nel nostro referto viene usata dai colleghi clinici e dobbiamo sapere come viene usata. Siamo quindi tenuti ad avere un linguaggio comprensibile, chiaro, non soggetto ad interpretazioni e siamo necessari negli incontri multidisciplinari per spiegare e chiarire anche a parole il messaggio che arriva dal tessuto e che, ribadisco, solo l'anatomopatologo conosce.

E' una professione in sofferenza, cioè, il numero di neolaureati che vorrebbero specializzarsi in anatomia patologica copre il fabbisogno?

Bellis: Viene da sé che il cambiamento della attività del Patologo, come prima ho cercato di spiegare, richieda una revisione delle piante organiche, cosa che come per altre figure mediche, non è avvenuta e sono così rimaste sempre uguali, se non ridotte. Questo fa sì che la Qualità del lavoro si riduca, che i tempi di refertazione non vengano più rispettati e che aumenti lo stress psicofisico dei patologi con possibilità di maggiori errori. Il fabbisogno dei neolaureati, essendo calcolato sulle piante organiche, di conseguenza non copre le necessità. Non solo, ma sono sempre meno i medici laureati che scelgono la specializzazione di Anatomia Patologica, non conoscendo bene il tipo di attività.

Castellano: Dipende dalle realtà e dalle annate. Ci sono scuole di Specialità molto ambite che non fanno fatica a coprire il numero di posti disponibili, viceversa in altri posti c'è una maggior richiesta.

E' bene però sottolineare che una volta specialisti gli anatomopatologi sono molto ricercati e trovano lavoro nel giro di poco tempo.

Che cosa si aspetta da questa intervista?

Bellis: Che sia maggiormente valorizzata la figura del patologo e che si possa creare una opinione diversa tra le persone addette e non addette ai lavori.

....altro?

Castellano: La nostra disciplina è molto varia, ogni giorno è diverso dall'altro e non ci si annoia mai. Ci muoviamo nei laboratori, ma anche nei reparti. Ci confrontiamo costantemente con i colleghi e sovente siamo presenti di fronte al paziente per trasmettergli la nostra diagnosi, vivendo con lui l'amarezza della malattia, ma anche la gioia per la sua guarigione.

La ricchezza della nostra disciplina sta nella ricchezza delle informazioni che otteniamo dalle cellule malate e che dobbiamo sapere tradurre ai clinici in termini di prognosi e di risposta ai trattamenti. Inoltre, da universitario, posso dire che, avendo a disposizione un tessuto alterato, è immediato il desiderio e lo stimolo a fare ricerca, a scoprire nuovi marcatori, a studiare l'evoluzione di una patologia e a mettere a punto nuovi trattamenti.

Per **BuoneNotizie?** dalla Rete Oncologia Loredana Masseria

Di seguito il glossario

Il glossario per BuoneNotizie n.1/2019

Biopsia_ E' il prelievo di tessuto vivo tramite ago

Citologia_ Gli studi sulle cellule

Istologia_ E' lo studio dei tessuti

Riscontro autoptico_ L'esame che ricerca le cause di un decesso

Stadiazione_ Grado di sviluppo di una malattia